

Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler

The Prognostic Factors for Breast Cancer

Prof. Dr. Tülay Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir

Özet: Patoloji spesmenlerindeki meme kanserinin konvansiyonel başlıca prognostik faktörleri şunlardır. En önemli prognostik faktörler tümörün histopatolojik türü, derecesi (grade), boyutları, peritümöral lenfatik ve vasküler invazyon varlığı ya da yokluğu, aksiller lenf düğümlerinin durumu ve steroid reseptör durumudur. Diğer prognostik faktörler yaygın intraduktal komponent, deri tutulumu, mononükleer infiltrasyon, multisentrisite ve elastozisdir. Tubuler, kolloid ve medüller karsinomlar, 2 cm çaptan küçük tümörler, iyi diferansiye derece I kanserler, peritümöral lenfatik ve vasküler invazyon yokluğu, lenf düğümü tutulumu göstermeyen (-) tümörler ve östrojen reseptör olumlu (+) tümörler daha iyi prognoz gösterirler.

Anahtar Sözcükler: meme kanseri, konvansiyonel prognostik faktörler

Summary: Conventional prognostic factors for early breast cancer in pathologic specimens are reviewed. The most reliable prognostic factors are tumor type, grade, the presence or absence of peritumoral lymphatic and vascular invasion, axillary lymph node status, and steroid receptor status. The other prognostic factors are extensive intraductal component, skin involvement, mononuclear cell infiltration, multicentricity, elastosis. Tubular, colloid and medullary carcinomas, less than 2 cm in size tumors, well-differentiated grade I cancers, absence of peritumoral lymphatic and vascular invasion, node-negative tumors and positive estrogen receptor have better prognosis.

Key Words: breast cancer, conventional prognostic factors

Meme kanserleri kadınlarda en çok görülen kanserlerdendir. Yine kadınlarda kanser ölümleri içinde de başta gelmektedir.

Meme kanserlerinin görülme sıklığında giderek artış gözlenmekte ve ABD'de 1965 de 69/100000 iken, şimdiki yıllarda 107/100000'ye ulaşmıştır, bu artış 55 yaşın altındaki ve siyah derili kadınlarda daha çoktur (1).

Meme kanserlerinin prognozunu belirleyen çeşitli etkenler bulunmaktadır. Özellikle erken evre meme kanserlerinde prognostik faktörlerin saptanması, seçilecek sağıaltımı belirlemektedir.

Erken evre meme kanserlerinde adjuvan kemoterapinin uygulanıp uygulanmaması ve seçilecek kemoterapi biçimi, patolojik materyelde belirlenecek kötü prognostik faktörlere göre yapılmaktadır.

Meme kanserlerinde prognostik faktörlere (Tablo I) yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır, ancak belirlenen bu faktörler yine de yetersiz kalmakta ve yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi için araştırmalar sürdürülmektedir.

Tablo I. Meme kanserinde prognozu belirleyen başlıca etkenler.

1. Fiziksel etkenler
2. Klinik özellikler
3. Patolojik özellikler
4. Evre
5. Kemik iliği mikrometastazları
6. Steroid reseptörler
7. Diğer etkenler

Fiziksel Etkenler

Yaş:

Sonuçlar uyumlu değildir; 30 yaş öncesi kadınlarda, daha sonraki yaş kümelerine göre, koruyucu cerrahi girişim uygulanmış ise daha çok nüks görülmüştür. Yaşama süreci daha az, karşı memede ikinci primer tümör ya da vücudun başka bir yerinde ikinci primer tümör görülme oranındaki artış da istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur.

Beş yıl yaşama Lee ve ark.'nın dizisinde (Ortalama yaş 27.5) evre I'de % 77.5, evre II'de % 60, Schottenfeld ve ark. dizisinde ise (Ortalama yaş 54.1) evre I'de % 90, evre II'de % 87, 10 yıl yaşama evre I'de % 81.9, evre II'de % 68.1 bulunmuştur (2).

Yaş ile evre ilişkili bulunmuştur. 55 yaş öncesi % 64'ü evre I, 55 yaş sonrası % 45'i evre I dir (3).

İrk:

Siyah ırkta meme kanserleri daha ileri evrede görülmüştür.

Vücut ağırlığı(Kilo):

Beş yıl sağkalım 70 kg.'dan daha az olanlarda % 67, şişmanlarda % 49 olarak saptanmıştır.

Aksiller lenf düğümü metastazları normal kilolularda % 35, şişmanlarda % 44, nüksler normal kilolularda % 8, şişmanlarda % 41 izlenmiştir (3-5).

Yağlı besinlerle beslenme, şişmanlık ve alkol meme kanseri için başlıca risk faktörleridir (6).

Kolesterol düzeyi:

Kolesterol düzeyi yüksek olanlarda, yaşama süreci daha az bulunmuştur.

Klinik Özellikler

Tümör boyutu.

Çevre dokuya fiksasyonu.

Deriye, kasa invazyonu.

Aksiller lenf düğümü tutulumu.

Yerleşim: Medialde daha kötü prognoz.

Sistemik hastalıklar: Özellikle kemoterapiyi güçleştirir, prognoz daha kötüdür.

Ailesel öykü: Birinci derecedeki akrabalarında meme kanseri olanlarda risk 1.5-3 kat, ikinci derecedeki akrabalarında meme kanseri olanlarda % 50 daha sık meme kanseri izlenir ve bilateral meme kanseri gelişme riski artar, ayrıca daha erken yaşlarda meme kanserinin görülme oranında artış izlenir (3, 7).

Patolojik Özellikler

Tümör boyutu ve büyüme şekli.

Tümörün yerleşimi.

Histolojik tür.

Tümör derecesi.

Aksiller lenf düğümü tutulumu.

Damar(lenf, kan) invazyonu.

Yaygın intraduktal komponent.

Tümör çevresi.

Deri tutulumu.

Cerrahi sınırlar.

Aksiller lenf düğümü değişiklikleri.

Elastozis.

Lenfosit infiltrasyonu.

Nekroz.

Tümör Boyutu Ve Büyüme Biçimi

Değişik çalışmalar, tümör boyutu ile prognoz arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tümör boyutu arttıkça, aksiller lenf düğümü metastazı da artmakta, yaşama süreci azalmaktadır. Tümör boyutu için en objektif ölçüt patolojik materyeldeki ölçüttür ve en büyük boyut tümör boyutunu verir (1, 5, 8, 9).

Tümör boyutu için klinik-patoloji arasındaki uyum %54, klinik-radyoloji arasındaki uyum %59 bulunmuştur (1, 9).

Özellikle tümör boyutu, aksiller lenf düğümlerinin durumu ve histolojik derece ayrı bir yer tutmakta ve buna göre prognostik indeks belirlenmekte, olgular prognoza göre iyi, orta ve kötü olmak üzere 3 kümeye ayrılmaktadır (10).

Tümör boyutu-Aksiller lenf düğümü(ALD) ilişkisi:

Tümör boyutu arttıkça, aksillada metastatik lenf düğümü sayısı da artmaktadır (Tablo II).

ALD metastaz, 1 cm'den küçük tümörlerde ortalama %26, 10'cm den büyük tümörlerde ise % 78 olarak saptanmıştır (1, 9).

Tümör boyutu arttıkça, metastatik aksiller lenf düğümlerinin düzeyi de artmakta ve 6 cm boyutlu tümörlerin 2cm boyutlu tümörlerden 10 kez daha çok düzey III'e metastaz yaptığı bildirilmektedir (10).

Jhonstane, 5 cm'den büyük tümörlerin tanı anında lenf düğümü metastazı gösterdiklerini bildirmektedir (11).

Tablo II. Değişik dizilerde tümör boyutu ve aksiller lenf düğümlerinde metastaz oranlarının karşılaştırılması.

Tümör boyutu (cm)	Metastaz görülme oranları %			
	Olgularımız (Canda)	Regato ve ark.	Fisher ve ark.	Haagensen (Evre A,B)
1.0-1.9	33	32.7	38	27.1
2.0-2.9	54	51	41	28.5
3.0-3.9	50	63.8	53	41.0
4.0-4.9	77	68.8	-	50.0
5.0-5.9	82	71.0	-	54.3
-	82	71.1	63	54.2

Tümör boyutu-Nüksler:

Beş yıl içinde nüksler, 2 cm'den küçük ALD (-) olgularda % 11, 2-3 cm boyutlu tümörlerde % 22, 5 cm'den büyük tümörlerde % 24 saptanmıştır (15).

Yirmi yıl içinde lokal nüksler 1 cm'den küçük tümörlerde % 14, 1-2 cm boyutlu tümörlerde % 31 (5), 5 cm'den büyük tümörlerde % 60 bulunmuştur (13).

Tümör boyutu-Yaşama süreci:

Fisher ve ark. tümör boyutu ile yaşama süreci arasında ters ilişki olduğunu saptamışlardır (13). Beş cm'nin üzerindeki tümörler daha kötü prognoz gösterirler.

Eggers ve ark., 5 yıl yaşama sürecini 2 cm'den küçük tümörlerde % 75, 3-6 cm boyutlu tümörlerde % 24, 7cm'den büyük tümörlerde % 16 bulmuşlardır (1).

In situ lobüler ve in situ duktal karsinomlar ve 0.5 cm den küçük invaziv kanserlerde 10 yıl yaşama süreci %90'dan çoktur (1).

1 cm den küçük boyutlu kanserlerde 10 yıl yaşama sürecini Wanebo ve ark. % 95, Leis ve ark. % 96.2 olarak saptamışlardır(1).

Say ve Donegan, 10 yıl yaşama sürecini 2 cm'den büyük tümörlerde % 48, 6 cm'den büyük tümörlerde ise % 17 olarak belirlemişlerdir (12).

Multisentrik tümörler ve tümörün büyüme şekli:

Multisentrik (iki tümörün sınırları arasındaki uzaklık 5 cm'den az ise multifokal, 5 cm'den çok ise multisentrik) gelişen tümörlerde nüks daha sık, prognoz daha kötüdür (1).

Multisentrik tümörlerin görülme oranı % 9'dan 75'e kadar değişmektedir (5, 16, 17).

Meme koruyucu cerrahi de nüksler açısından son derecede önemlidir.

Bilateral eş zamanlı ya da değişik zamanlı gelişen tümörlerde yaşama sürecinin daha az olduğunu bildiren çalışmalar (12) yanısıra 10 ve 20 yıllık yaşam süreçlerinde istatistiksel fark bulunmadığını bildiren yayınlar (5) da vardır.

Tümörün büyüme şekli ve sınırlarının özelliği prognozla ilişkilidir ve meme kanserlerinin yaklaşık % 75'i infiltratif büyüme gösterir (1, 9).

10 yıllık yaşama sürecini Lane ve ark. düzgün sınırlı tümörlerde % 80, infiltratif tümörlerde ise % 38 olarak saptamışlardır (1).

Silverberg ve ark. infiltratif gelişim gösteren tümörlerde aksiller metastaz sıklığını daha çok izlemişlerdir (1). Gold ve ark. infiltratif özellik arttıkça, aksiller lenf düğümü metastazlarının da arttığını bildirmişlerdir (1).

Tümörün Yerleşimi

ÜDK ve mamilla çevresinde yer alan tümörlerde aksiller lenf düğümlerinde metastaz yaklaşık % 50, diğer kadranlardaki tümörlerde ise % 35-40 arasında değişmektedir (18).

İç kadranda yer alan tümörlerin internal mammar lenf düğümlerine metastaz yaptıkları ve daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmektedir (9, 19).

Histolojik Türler

Meme kanserlerinin yaklaşık % 85'ini invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomlar, % 4.3'ünü indifferansiye ve inflammatuar kanserler oluşturur (1, 8, 9).

Müsinöz (kolloid), tübüler, adenoid kistik, medüller, papiller karsinomlar en iyi prognozu, invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomlar kötü prognozu, indifferansiye ve inflammatuar, Paget, taşlı yüzük hücreli kanserler en kötü prognozu gösterir (8, 12, 14-16, 20). Mikst türlerde prognoz değişir.

Ortalama 5 yıl yaşama süreci invaziv duktal ve lobüler karsinomlarda % 66, müsinöz, medüller, tübüler, adenoid kistik ve papiller kanserlerde % 75, indifferansiye ve inflammatuar kanserlerde % 11-33 olarak saptanmıştır (1, 9).

Tümör Derecesi

Scarff-Bloom-Richardson(SBR)(1957) a göre yapılan derecelemede 5 yıllık yaşama süreci Derece I tümörlerde % 68-93, Derece II tümörlerde % 33-38, Derece III tümörlerde % 13-25 bulunmuştur (5, 15).

Yüksek dereceli ya da az diferansiye invaziv tümörlerde, ALD (+) liği, tümör nüksü ve metastatik hastalık ile ölüm daha siktir (21, 22).

Histolojik ve nükleer derece, özellikle ALD (-) evre I tümörlerde prognoz ile doğrudan ilişkilidir (6, 23, 24). Beş yıl yaşama derece I tümörlerde ortalama % 98, derece II'de % 78, derece III'de % 37 bulunmuştur (12).

Aksiller Lenf Düğümü Tutulumu

Meme kanserlerinde en önemli prognostik belirleyici aksiller lenf düğümü durumudur (3, 5, 12, 25). Tümör boyutu ile aksiller lenf düğümü metastazlarının görülme oranı, tutulan lenf düğümü sayısı ve prognoz arasında

ilişki bulunmaktadır. 1 cm'den küçük tümörlerde ALD (+)'liği % 22-25, 6 cm'den büyüklerde ise ALD(+)'liği ortalama % 60 bulunmuştur (14, 19).

Lenf düğümlerinin durumunu belirlemede klinik ve patolojik bulgular her zaman uyumlu değildir. Klinik olarak aksilla (-) olgularda, mikroskopik incelemede occult metastaz görülme oranı % 9-33 arasında değişmektedir (1, 9, 11, 14).

Kuşkusuz lenf düğümü tutulumu için de patolojik incelemedeki sayı ve boyut temel alınmalıdır.

Her olguda ve çeşitli dizilerde diseke edilen lenf düğümü sayısındaki değişiklikler, uygulanan cerrahi girişime, anatomik özelliklere, patoloğun dikkatine ve uyguladıkları yöntemle bağlıdır (9, 14).

Lenf düğümünde metastazın mikroskopik ya da makroskopik olması yanısıra, metastatik lenf düğümü sayısı, boyutu, perikapsüler invazyon ve tutulan lenf düğümlerinin düzeyi de önemlidir (1, 5).

Metastatik lenf düğümlerinin boyutu, 2 mm'den daha küçük ise occult metastaz olarak yorumlanmakta ve bu da subkapsüler periferik sinuslarda ya da lenf düğümünün daha geniş alanlarında izlenmektedir (1, 5, 8).

Metastaz yönünden negatif lenf düğümlerinde mikro-metastazların saptanabilmesi için tümünün seri kesitleri önerilmektedir (1, 9, 14). Ancak, lenf düğümlerinin tüm seri kesitlerini yapmak laboratuvara önemli iş ve maddi yük getirmekte, bu nedenle de rutin uygulamada bu yöntem kullanılamamaktadır (10, 14, 26).

Makroskopik metastaz görülen lenf düğümlerinden 1 kesit alınması yeterlidir, ancak makroskopik metastaz görülemeyen lenf düğümlerinin olabildiğince ince dilimlenerek tümünün alınması gerektiği inancındayız.

Occult mikro-metastazlarda prognoz, lenf düğümü (-) olgulara benzerlik gösterir (9).

Fisher ve ark., hastalısız yaşama sürecinin doğrudan (+) lenf düğümü sayısı ile ilişkili olduğunu gözlemişler, lenf düğümü (-) olgularda 5 yıllık yaşama sürecini % 78, 10 yıllık yaşama sürecini % 65 bulmuşlardır (27).

ALD (-) olgularda ilk 5 yılda nüks ise % 25-30 dur (14).

Lenf düğümü (+) olgularda ise 5 yıllık yaşama süreci, metastatik lenf düğümü sayısı 1-3 olanlarda % 62, 4 ve daha çok olanlarda ise %35 saptanmıştır (11, 27). Dörtten fazla ALD (+) ve kapsül dışı invazyon olanlarda prognoz daha da kötüdür (16).

Internal mammar lenf düğümü tutulumu kötü prognozu gösterir, 5 yıl sağkalım yalnız ALD (+) ise % 55, yalnız internal mammar LD (+) ise % 50, hem ALD (+) hem de internal mammar LD (+) ise % 13 dır (12).

Damar İnvazyonu

Lenf ve kan damar tutulumu önemli prognostik faktörlerdendir.

Lenfatik emboli, bazen tümör hücre toplulukları çevresindeki stromada gelişen yapay boşluklarla karışır, ayırdetmek için endotel ile dōşeli olması aranmalıdır.

Lenf damarlarının duvarında düz kaslar ve elastik lifler yoktur, Orcein ve Verhoeff boyaları ayırımda kullanılır, ancak bunlar kapiller damarlar ile karışabilirler, immun dokü kimyası ile Faktör VIII ve kan grubu antijenleri de ayırımlarında yardımcı olmazlar (28), kapiller damarlar ile lenfatiklerin tutulumunun benzer prognozu gösterdikleri de bildirilmektedir (14).

Meme kanserleri sistemik tümörlerdir. Olguların yaklaşık % 50'sinde 5 yıl içinde metastazlar görülmekte, tümör boyutu arttıkça metastaz oranı da artmaktadır (3, 9, 14, 29). Tümör çevresindeki kan ve lenf damarı invazyonu, özellikle aksiller lenf düğümü negatif olgularda en önemli prognostik faktörlerdendir (14, 30).

Tümör içindeki lenfatik invazyonun prognoz ile ilişkisi belirli değildir, tümör çevresi invazyonlar daha önemlidir.

İnvaziv duktal karsinomlarda, tümör çevresindeki alanlarda lenfatik emboli ortalama % 25 olarak izlenmekte, ancak olguların % 10-15'inde ALD (-), % 85-90'ında ALD (+) dir (4).

ALD (-) meme koruyucu cerrahide radyoterapi uygulanmadığında nüks oranı artar (4). Lenfatik invazyon olan olgularda erken lokal nüksler 6-18. aylar arasında ortaya çıkmaktadır (1).

Beş yıl içindeki nüksler damar invazyonu bulunan olgularda % 27-40, damar invazyonu bulunmayanlarda ise % 10-20 arasında değişmektedir (1, 5, 9, 14).

Lee ve ark., ALD (-) ve modifiye radikal mastektomi yapılan olgularda 5 yıl yaşama oranını, damar invazyonu (+) olanlarda % 60, damar invazyonu bulunmayanlarda (-) % 90, 10 yıl yaşama sürecini damar invazyonu (+) olanlarda % 44, damar invazyonu (-) olanlarda % 88 olarak bulunmuştur (1, 13).

Perinöral invazyonlar da lenfatik invazyonlar sonucu deri, meme başı, lenf düğümü invazyonları ile birlikte olmaktadır, invaziv meme kanserlerinde ortalama % 10 sıklıkta izlenir (4). Fisher ve ark. % 27.8 oranında gözlemişlerdir (1). Yalnız başına prognostik önemi yoktur (1, 4).

Angiogenesis:

Meme kanserlerinde angiogenesis (yeni damar oluşması) faktör VIII ile araştırılmıştır. Horak ve ark., ALD (+) olgularda ALD (-) olgulara göre daha çok vaskülarizasyon olduğunu, tümör derecesi ve boyutu ile birlikte arttığını saptamışlardır (31).

Kimi araştırmacılar, angiogenesisin erken meme kanserinde, bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtirken, Khanuja ve ark. Evre I ve II tümörlerde bağımsız prognostik faktör olmadığını belirtmektedirler (15).

Weidner uzak organ metastazı yapmış 30 olguda ve metastaz yapmamış 19 olguda memedeki tümörde damar yoğunluğunu ölçmüş, metastatik olgularda belirgin artış saptamış ve angiogenesisin, hem aksiller lenf düğümleri, hem de uzak metastazları göstermede, bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşmıştır (31).

Yaygın İntraduktal Komponent (YİDK)

Tümör çevresinde intraduktal karsinom komponentinin bulunması prognostik önem taşır. Silverberg ve Chitale tümör içindeki YİDK bulunan olgularda lenf düğümü metastazlarının daha az ve prognozun daha iyi olduğunu gözlemişlerdir (4).

Fisher ve ark., tümör içinde YİDK'in, tümör çevresinde ve memenin diğer kadrantlarında da multisentrik gözlemişlerdir (17).

Özellikle meme koruyucu yaklaşımlarda eksizyon ve radyoterapiden sonra nüks YİDK bulunmayan olgularda % 6, YİDK bulunan olgularda % 24 tür, bu nedenle de meme koruyucu cerrahide risk oluşturur (4, 5, 32).

Bazı çalışmalarda da YİDK'in, mastektomi yapılan olgularda sistemik nüksler yönünden prognostik etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (4).

Tümör Çevresi

Tümör çevresindeki dokularda proliferatif mastopati (duktal ve lobüler hiperplazi) bulunması meme koruyucu yaklaşımlarda ileriki yıllarda risk taşıyabilir.

Deri Tutulumu

Evreyi etkiler, kötü prognostik faktördür.

Meme başı ve areola tutulumu: Morimoto ve ark. 141 olgudan 31'inde meme başı ya da areola tutulumu izlenmişler, bunların % 82'sinde intraduktal, % 7'sinde stromal, % 11'inde hem stromal hem de duktuslarda invazyon görülmüştür.

Meme başı ve areola tutulumu, tümör büyüklüğü, tümör-areola uzaklığı ve histolojik türle ilişkili bulunmuştur.

En çok intraduktal karsinomda % 80, daha sonra yaygın intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinomda % 30 izlenmiştir. Bu gözlemler, meme koruyucu cerrahide bu özelliklerin de dikkate alınması gerekliliğini göstermektedir (30).

Cerrahi Sınırlar

Bazıları cerrahi sınır ile tümör arasındaki 5 mm'lik, bazıları da birkaç yağ hücresi ya da ince fibröz bağ dokusunun bulunmasını negatif (-) kabul etmektedir. Cerrahi sınırdaki tümörün bulunması sağaltımı etkiler, lokal nüks açısından önemlidir (4, 5).

Aksiller Lenf Dügümü Değişiklikleri

İmmun yanıt ile ilgilidir. Lenf düğümünde, kortikal ve medüller bölgede lenfosit baskınlığı, sinus histiositozis ile birlikte iyi prognozu, germinal merkez belirginleşmesi orta prognozu, lenfosit azalması kötü prognozu göstermektedir. Sinus histiositozis ile birlikte folliküler hiperplazi olduğunda da prognoz daha iyidir. Değişiklik

göstermeyen lenf düğümlerinin prognozu germinal merkez belirginleşmesindeki gibi orta düzeyde bulunmuştur (12, 21, 33).

Tsakraklides ve ark.'nın lenf düğümü değişiklikleri ile yaşama süreci arasındaki ilişkiyi gösteren bulguları Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III. Lenf düğümü değişiklikleri ile yaşama süreci ilişkisi (33).

Lenf düğ. deę.	5 yıllık	5 yıllık	10 yıllık	10 yıllık
	(Metastaz var)	(Metastaz yok)	(Metastaz var)	(Metastaz yok)
Lenfosit baskınlığı	%75	%89	%55	%76
Germinal merk.belirgin	%54	%91	%25	%78
Lenf düğüm.değiş.yok	%39	%82	%29	%70
Lenfosit azalması	%33	%40	%25	%25

Elastozis

Meme dokusunda elastik lifler özellikle benign lezyonlarda duktuslar çevresinde, damarların çevresinde ve stromada izlenir.

Tümör içinde elastik lif görülme oranını Fisher (17) % 17-23, Rasmussen (34) % 12-55 arasında bildirmektedirler.

Tümör derecesi arttıkça elastozis azalmaktadır. Ancak elastozisin gerçek biyolojik önemi ve histogenezi henüz tam belirlenmemiştir (1). Genelde artmış elastozisin daha iyi prognoz ile ilişkili bulunduğu bildirilmekte (4), buna karşın Robertson ve ark. (35) prognozla ilişkili olmadığını, Glaubitz ve ark. sağkalımı olumsuz etkilediğini ileri sürmektedirler (4).

Erhan ve ark., elastozis ile histolojik ve nükleer derece, olguların yaşı ve ER arasında ilişki olmadığını, tümör boyutu arttıkça elastozis derecesinde azalma olduğunu saptamışlardır (36).

Yalçın ve ark. ise elastozis ile diferansiasyon arasında ilişki gözlemişlerdir (37).

Uçmaklı ve ark. 100 meme kanseri olgusunda elastozis ile yangısal hücre infiltrasyon eğrilerinde benzerlik ve her ikisinde de (++) de tepe yaptığını belirtmişlerdir (38).

Lenfosit İnfiltrasyonu

Tümör stromasında ve çevresinde lenfositler bazen invaziv duktal karsinomlarda da izlenir ve atipik medüller karsinom olarak adlandırılır (medüller karsinomlarda plazmasitler daha çok bulunur) ve prognozları invaziv duktal karsinomlardan biraz daha iyi olmakla birlikte istatistiksel bir anlamı yoktur (21, 39, 40).

Kimi araştırmalarda da prognostik önemi olmadığı, karşıt olarak biraz daha kötü prognoz gösterdiği belirtilir (6, 41).

Öztek ve ark. invaziv duktal karsinomlarda derece yükseldikçe, yangısal infiltrasyonun, tümör çapının, metastatik ALD sayısının ve nekrozun da arttığını belirtmişlerdir (42).

Mastositlerin de tümör içinde ve çevresinde artmasının prognozla ilişkisi bulunmamıştır (4).

Tümör Nekrozu

Carter ve ark. duktus dışı (komedo) tümör nekrozunun kötü prognostik faktör olduğunu, aksiller LD (+) olgularda daha sık izlendiğini ve ölüm oranının bunlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. İnfiltratif sınırlı ve nekrotik tümörler klinik olarak daha agresif seyir göstermektedirler. Bunlarda aksiller LD (+) liği % 75, 10 yıl yaşama süreci % 29, sınırları düzgün ve nekroz göstermeyen tümörlerde aksiller LD (+) liği % 30, 10 yıl yaşama süreci % 61 olarak saptanmıştır (1).

Gilchrist ve ark., 774 olguluk bir dizide, evre II kanserlerde tümör nekrozunun erken nüks görülme oranını arttırdığını ve yaşama sürecini kısalttığını gözlemişlerdir (43).

Evre

Patolojik evre ile klinik evre her zaman uyumlu değildir.

Örneğin, klinik ya da radyolojik tümör boyutu ile patolojik tümör boyutu her zaman uyum göstermez. Yine klinik olarak inflammatuar karsinom düşünülen olgularda her zaman derideki lenfatiklerde tümör embolisi görülmez.

Klinik lenf düğümü (+) olgularda patolojik incelemede LD (+)'liği % 37, klinik LD (-) olgularda patolojik LD (+)'liği

% 38 saptanmıştır. Bu nedenle, klinik evrelemede ortalama % 32 yanlışlık olabilmektedir (1).

1950-1983 yılları arasında, New York Medical College Affiliated Hospital'de 1692 modifiye radikal mastektomi uygulanmış, 1692'si 10 ve daha çok yıl izlenmiş, hastaliksız yaşam ortalaması Evre 0 in situ kanserlerde %99.1, occult invaziv Evre I kanserlerde %94.9, invaziv Evre I kanserlerde % 73.9, Evre II'de % 43.7 bulunmuştur (1).

Kemik İliği(K.İ) Mikro Metastazları

Meme kanseri olgularında, tanı anında % 90-95 konvansiyonel yöntemlerle metastaz gösterilememektedir, ancak 5 yıl sonra nüksler ortalama % 50 sıklıktadır ve bunların yaklaşık % 57'si kemiklerdeki ALD (+) olgularda K.İ. metastazları % 32, ALD (-) olgularda ise % 24 bulunmuştur(26).

K.İ. mikrometastazları prognozu belirleyen önemli etkidir. Aksiller lenf düğümü tutulumu olan olguların % 24 ünde K.İ. mikrometastazları, ALD metastazı bulunmayan olguların %19 unda K.İ. mikrometastazları saptanmıştır (14).

K.İ. aspirasyonları sternum, bilateral iliaka anterior ve posterior olmak üzere 5 ayrı alandan yapıldığında mikrometastazların görülme oranları artmaktadır. Mikrometastazların belirlenmesinde epitelial membran antijen (EMA) immundokimyasal olarak uygulandığında metastaz görülme oranı % 28 olarak saptanmıştır (26).

Steroid Reseptörler

Östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) pozitifliği (+) daha iyi prognozu göstermektedir ve bağımsız prognostik faktörlerdir (9).

İyi diferansiye meme kanserlerinde(Derece I), steroid reseptör pozitifliği daha çoktur ve yaşla birlikte de artar, ilginç olarak da steroid reseptör pozitifliği daha iyi prognoz gösteren medüller, papiller ve komedo karsinomlarda daha azdır (14).

Kimi çalışmalarda, PR'ün prognostik faktör olarak ER'den daha belirleyici olduğu vurgulanmıştır. ER (-) ol-

gularda tümör derecesi daha yüksek bulunmuş, ER ile tümör boyutu ve aksiller lenf düğümleri arasında ilişki saptanmamıştır (4). Tümör derecesi arttıkça ER (+)'liği azalmaktadır (44).

Premenopozal dönemde, lenf düğümü (-) olgularda ER (-) ise kötü prognoz olarak bildirilmekte, bazıları da bunun etkili olmadığını ileri sürmektedirler (4, 45).

Postmenopozal dönemde, ER (+) olgularda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Ancak bazı yayınlarda çelişkili sonuçlar ileri sürülmüştür.

ER (+) tümörlerde daha çok kemik metastazları, ER (-) tümörlerde ise daha sık iç organ metastazları görülmektedir (14).

ER (+) tümörler kemoterapiye daha iyi yanıt verirler ve bu yanıt % 60-70 tir. Geniş dizilerde, 5 yıllık hastaliksız yaşam ER (+) olgularda daha çok görülmüştür (Tablo IV).

TabloIV. Aksiller lenf düğümü ve ER durumuna göre ortalama nüks oranları.

ALD (-), ER (+) olgularda nüks	% 7
ALD (-), ER (-) olgularda nüks	% 22
ALD (+), ER (+) olgularda nüks	% 25
ALD (+), ER (-) olgularda nüks	% 50

Diğer Etkenler

c-erb B-2 onkoprotein(neu, HER-2):

Meme kanserlerinde %15-33 (+) bulunmuştur. Birçok araştırmacı c-erbB-2 pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğunu (5, 14, 46, 47) belirtirken bazıları da ilişkili olmadığını belirtmektedirler (10, 51).

Daha çok intraduktal ve invaziv duktal karsinomlarda (+) bulunmuş, aksilla (-) olgularda c-erb B-2 (+) liginde nüks ve ilaca direnç daha çok, yaşama sürecinde de azalma saptanmıştır (4).

Tsuda ve ark. c-erbB-2 pozitifliğinin tümör boyutu ve aksiller lenf düğümünden bağımsız prognostik faktör olduğunu, histolojik derece, mitoz, nükleer derece ile ilişkili olmadığını gözlemişlerdir (47).

Epidermal growth faktör reseptör(EGFR):

Birçok araştırmacı EGFR (+) liğinin kötü prognostik faktör olduğunu, bazıları da ilişkisinin bulunmadığını bildirmektedir (4, 5, 46, 48).

Castellani ve ark. growth faktör alpha(TGF-a)'nın tümör hücrelerinde % 41, tümöral olmayan hücrelerde % 36 (+) saptamışlar ve ER (+) olgularda TGF-a (-)'liği daha çok izlenmiş, EGFR (+)'liğini, ALD (+) olgularda, nüks gelişen olgularda daha yüksek bulmuşlardır (48).

Hücre kinetikleri:

Aksillaya bağlı olmaksızın prognostik faktörlerdir.

Thymidine Labelling Index (TLI):

Tümörlerde S-faz hücre oranını gösterir. Meme kanserlerinde TLI ortalaması 5-7'dir (5). Düşük TLI daha iyi prognozu, yüksek TLI daha kötü prognozu gösterir (5, 14).

Flow Cytometry (Akım sitometri):

DNA için özgül boyalar (Acridine-Orange, Feulgen) kullanılır. Floresans en çok G2 fazda, sonra S-fazda en az da G1 fazda bulunmuştur. S-faz TLI'e eşdeğerdir. S-faz % 9-13 arasında değişir (5).

DNA indeks 1 olursa diploid ve benign hücre popülasyonunu, DNA indeks 2 ise hiperdiploid popülasyonu gösterir (5).

Beş yıl yaşama süreci diploid ve düşük S-fazda % 90, diploid ve yüksek S-fazda % 70, anöploid olgularda % 74 olarak bildirilmektedir (22).

Diploid olgular daha iyi diferansiyedir, steroid reseptörler (+) dir ve daha iyi prognoz gösterirler, buna karşın prognoz ile doğrudan ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (14).

p53 geni:

Kötü prognostik faktördür.

Ki-67:

Tümörde belirgin Ki-67 (+)'liği, tümörün daha agresif olduğunu göstermektedir. Ki-67 tümörün diferansiyasyon derecesi, damar invazyonu, lenf düğümü metastazları ile doğrudan ilişkili, buna karşın ER (+)'liği ile ters ilişkilidir (5).

Proliferating cell nuclear antigen(PCNA):

Kötü prognostik faktördür.

Cathepsin D:

Bu enzim aşırı bulunan olgularda daha agresif gidiş ve daha kısa yaşama süreci gözlenmiştir (5, 11).

Diğerleri:

CEA (+)'liği meme kanserlerinde % 34-90 arasında değişmektedir, ancak prognostik önemi yok denecek ölçüde azdır (4, 8, 43, 49).

Beta H-CG (+)'liği % 12-18 arasında olup prognostik önemi saptanmamıştır. Pregnancy specific beta-1 glycoprotein (50, 51), plasental lactogen, alpha-lactalbuminin prognostik önemi görülmemiştir (4).

Gebelik Meme Kanseri İlişkisi

Gebelikde farkedilen ya da gebelikden sonraki ilk yıl içinde saptanan tümörler gebelik ile ilişkili yorumlanır. Prognozu diğerlerindeki gibidir.

Prognoz gebeliğin dönemi, evre ve sağaltımın seçimi ile ilgilidir.

Tanı anında aksiller lenf düğümü (+)'liği % 53-81 arasında saptanmış, gebelikde tümörlerin daha ileri evrede tanındığı gözlenmiştir (3-5).

Sağaltımın seçimi, biopsi yapılması, kemoterapi, radyoterapi uygulanması, anestezi maddeler, psikososyal sorunlara, olumsuz etkilere neden olur.

Kimi tümörlerde (malign melanom, lösemi, lenfoma, hepatosellüler karsinom olgusunda) fetusa metastazlar bildirilmiş, solid tümörlerde plasenta metastazları yaklaşık % 50 görülmüş, bunlar arasında meme kanseri metastazı da saptanmıştır (52).

Sonuçlar

Tablo V. Meme kanserinde, patolojik prognostik faktörler.

Özellik	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Tümör boyutu	1 cm'den küçük	5 cm'den büyük
Tümör sınırları	Düzensiz	İnfiltratif
Yerleşim	Dış kadran	İç kadran
Histolojik tür	Müsinöz, tübüler, Adenoid kistik, Medüller, İntraduktal kar.komp.baskın İnv.duct., papiller	Diğerleri
Tümör derecesi	Derece I	Derece III
Tümör çevresi damar invaz.	Yok	Var
Aksiller LD met.	Yok/1-3	4'den çok, perikapsüler inv.
Kemik l.mikro. met.	Yok	Var
Steroid reseptör	Pozitif (+)	Negatif (-)
Elastozis	Var	Yok
Angiogenesis	Az	Belirgin artmış
Yaygın ID Komp.	Belirgin	Yok (Stromal inv. belirgin)
Tümör çevresi	Özellik yok	İntraduktal Karsinom
Deri tutulumu	Yok	Var
Cerrahi sınırlar	Tümör yok	Tümör var
Lenf düğ. değiş.	Lenfosit artmış Foliküler hip. Sinus hist.	Lenfosit azlığı

Kaynaklar

1. Leis HP. Prognostic parameters for breast carcinoma. Chapter 18 In: Bland KI, Copeland E M., eds. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant disease Philadelphia: W B Saunders Company, 1991;331-50.
2. Lee CG, McCormic B, Mazumdar M, Vetto J, Borgen PI. Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: Long term outcome for life, relapse, and second primary tumors. Y J Radiation Oncology Biol Phys 1992;23:969-75.
3. Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd ed., Philadelphia : WB Saunders Company, 1986; 402-851.
4. Rosen PP, Oberman HA. Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series Fascicle 7. Tumors of the Mammary gland. Washington: Armed Forces Institute of Pathology ,1993;159-64.
5. Tavassoli FI. General Considerations in: Pathology of the Breast. Norwalk: Appleton & Lange, 1992; 32-6.
6. Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. Cancer 1994;74: 285-95.
7. Thomson WD. Genetic epidemiology of breast cancer. Cancer 1994;74: 279-87.
8. Smith SR, Howell A, Minawa A, Morrison JM. The clinical value of immunohistochemically demonstrable CEA in breast cancer: a possible method of selecting patients for adjuvant chemotherapy. Br J Cancer 1982;46: 757-64.
9. Yeatman TJ, Bland KI. Staging of Breast cancer. Chapter 17 In: Bland KI, Copeland E M., eds. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease Philadelphia: W B Saunders Company, 1991; 313-30.
10. Page DL. Diagnostic Histopathology of the Breast. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987; 307-08.
11. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. Surgery Gynec and Obst 1970;July: 79-88.
12. Regato JA, Spjut HJ, Cox JD- Ackerman and del Regato's Cancer Diagnosis, Treatment and Prognosis. 8th ed., St Louis, Toronto: The C V Mosby Company, 1985; 853-906.
13. Fisher B, Slack NH, Bross YD. Cancer of the Breast. Size of neoplasm and prognosis. Cancer 1969;24: 1071-80.
14. Neville AM. Prognostic factors and primary breast cancer. Diagn Oncol 1991;1: 53-63.
15. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. Cancer 1994;74: 381-400.
16. Erhan Y. Meme kanserinin tedavi ve prognozunda patolojinin yeri. Ege Üniv Tıp Fak Derg 1987;26:1387-91.
17. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from finding of the National Surgical Adjuvant Breast Project(No.4). Cancer 1975;36: 1-85.
18. Noltenius HW. Manual of Oncology. Vol 2, Baltimore-Munich : Urban and Schwarzenberg, 1981; 923-66.
19. Nemoto T, Vana FJ. and et al. Management and survival of female breast cancer : Results of National Survey by the American College of Surgeons. Cancer 1980;45: 2917-24.
20. Ellis IO, Galen M, Broughton N, Locker A, Blamey RW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with longterm follow-up. Histopathology 1992;20: 479-89.
21. Black MM, Barclay Th, Hankey BF. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. Cancer 1975;36: 2048-55.
22. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957;11: 359-77.
23. Freedman LS, Edwards DN, McConnell EM, Downham DI. Histologic grade and prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. Br J Cancer 1979;40: 44-55.
24. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on multivariate analysis of 1262 invasive ductal carcinoma. Cancer 1989; 64: 914-21.
25. Hutter RVP. The influence of pathologic factors on breast cancer management. Cancer 1980;46: 961-76.
26. Redding WH, Coombes RC and et al. Detection of micrometastases in patients with primary breast cancer. The Lancet 1983; 3: 1271-4.
27. Fisher B, Slack N, Katrych D, Wolmark N. Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg Obstet 1975; 140: 528-34.
28. Saigo PE, Rosen PP. The application of immunohistochemical stains to identify endothelial-lined channels in mammary carcinoma. Cancer 1987; 59: 51-4.

29. Bilik R, Mor C, Haraz B, Moroz C. Characterization of T-lymphocyte subpopulations infiltrating primary breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1989;28: 143-7.
30. Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, et al. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977;1: 25-30
31. Weidner N, Semple JB, Welch W, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis - Correlation in invasive breast carcinoma. *The New Engl J of Med* 1984; 324;1-8.
32. Schnitt SJ, Connolly JL, Hellman S, Cohen Rb. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-57.
33. Tsakraklides V, Olson P, Kersey JH, Good RA. Prognostic significance of the regional lymph node histology in cancer of the breast. *Cancer* 1974;34:1259-67.
34. Rasmussen BB, Pederson BW, Thorpe SM, Rose C. Elastosis in relation to prognosis in primary breast carcinoma. *Cancer Res* 1985;45:1428-30.
35. Robertson AJ, Brown RA, Cree IA, et al. Prognostic value of measurement of elastosis in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1981; 34:738-43.
36. Erhan Y, Özdemir N, Kandiloğlu AR, Özercan R, Baygün M. Elastosis ve östrojen reseptör değerleri arasındaki ilişkiler. *Zeynep Kamil Tıp Bül.* 1988; 21: 249-55.
37. Yalçın Z, Öztekin I, Uçmaklı E. Meme kanserlerinde elastik indeksin tiplere göre durumu ve diferansiasyonla ilgisi. *Türk Patol Derg* 1990;6: 50-9.
38. Uçmaklı E, Öztekin İ, Tor H, Akın M, Yalçın ZN, Baloğlu H. Meme kanserinde iltihabi infiltrasyon ile elastozisin ilgisi. *Türk Patol Derg* 1990;6:59-64.
39. Alderson MR, Hamlin Y, Staunton MD. The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. *Br J Cancer* 1971;25:646-56.
40. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977;40:1365-85.
41. Roses Df, Bell DA, Flotte TJ, et al. Pathologic predictors of recurrence in stage I (T1NoMo) breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1982;78:817-20.
42. Öztekin I, Uçmaklı E, Akın M, Yalçın ZN. Meme kanserlerinde iltihabi reaksiyon, çap, nekroz ve rejional lenf nodülü metastazı ile diferansiasyonun ilgisi. *Türk Onkol Derg* 1991;6:1117-22.
43. Gilchrist KW, Kalish L, Gould VE, et al. Immunostaining for carcinoembryonic antigen does not discriminate for early recurrence in breast cancer. The ECOG experience. *Cancer* 1985;56:351-5.
44. Singh L, Wilson AJ, Whimster WF, Jacson IM, Lowrey C, Palmer MK. The relationship between histological grade, oestrogen receptor status, events and survival at 8 years in the NATO('Nolvadex') trial. *Br J Cancer* 1988;57: 612-14.
45. Henderson IG, Harris JR, Kinne DW, Hellman S. *Cancer of the breast. Chapter 38 In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and Practise of Oncology. 3rd ed., Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989;1197-213.*
46. Nicholson S, Harris BR, Farndon JR. Role of receptors in the management of patients with breast cancer. *Diagn Oncol* 1991;1:43-52.
47. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato I, Hirota T, Tsugane S, Watanabe S, Terada M, Yamamoto H. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB2 gene in breast carcinoma. *Cancer* 1990;65:1794-1800.
48. Castellani R, Visscher DW, Wykes S, Sarkar FH, Crissman JD. Interaction of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in breast carcinoma. *Cancer* 1994;73:344-49.
49. Halter SA, Fraker LD, Parmenter M, Dupont WD. Carcinoembryonic antigen expression and patients survival in carcinoma of the breast. *Oncology* 1984;41:297-302.
50. Grudzinskas JG, Coombes RC, Ratcliffe JG, et al. Circulating levels of pregnancy specific beta 1 glycoprotein in patients with testicular, bronchogenic and breast carcinoma. *Cancer* 1980;45:102-3.
51. Kuhajda FP, Bohn H, Mendelsohn G. Pregnancy-specific beta-1 glycoprotein (SP-1) in breast carcinoma. Pathologic and clinical considerations. *Cancer* 1984, 54:1392-6.
52. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994;74:518-27.